



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12p, 5

Gesuch eingereicht:

26. Mai 1959, 17¼ Uhr

Priorität:

USA, 10. Juni 1958

Patent eingetragen:

15. Juni 1960

Patentschrift veröffentlicht: 30. Juli 1960

HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung von neuen Guanidinen

Robert Paul Mull, Florham Park (N.J., USA), ist als Erfinder genannt worden

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von quaternären Alkylenimino-alkylguanidinen, deren Alkyleniminoring 4 bis 10 Kohlenstoffatome, in erster Linie 6—8 Kohlenstoffatome, als Ringglieder enthält und deren Alkylrest 1—7 Kohlenstoffatome besitzt, den freien Basen sowie von Salzen dieser Verbindungen. Der Alkyleniminorest kann unsubstituiert oder durch Kohlenwasserstoffreste, wie Alkylreste, z. B. Methyl- oder Äthylreste, substituiert sein.

Als Alkylreste, welche den Alkyleniminoring mit der Guanidgruppe verbinden und gerade oder verzweigt sein können, sollen besonders die 1,1-Methylen-, 1,1-Äthylen-, 1,2-Äthylen-, 1,2-Propylen-, 1,3-Propylen-, 2,3-Butylen-, 1,3-Butylen-, 1,4-Butylen-, 1,4-Pentylen-, 1,5-Pentylen-, 1,6-Hexylen- oder 1,7-Heptylenreste genannt werden.

Die Guanidinogruppe ist vorzugsweise unsubstituiert, jedoch kann sowohl die Amino- wie auch die Iminogruppe des Guanidinrestes durch Kohlenwasserstoffreste, wie Alkylgruppen, z. B. Methyl- oder Äthylgruppen, substituiert sein.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man auf Alkylenimino-alkylguanidine, deren Alkyleniminorest 4—10 Kohlenstoffatome als Ringglieder und deren Alkylrest 1—7 Kohlenstoffatome enthält, oder deren Salze, reaktionsfähige Ester niederer Alkohole, vorzugsweise solche mit 1—7 Kohlenstoffatomen, einwirken läßt. Wenn erwünscht, können erhaltene quaternäre Guanidinverbindungen in die entsprechenden Hydroxyde und diese in andere quaternäre Guanidine umgewandelt werden.

Reaktionsfähiges Ester von niederen Alkoholen, die 1—7 Kohlenstoffe enthalten, sind z. B. Alkylhalogenide, wie Methyl-, Äthyl- oder Propylchlorid, -bromid oder -jodid, Alkenylhalogenide, wie Allyl-

bromid, ferner Dialkylsulfate, wie Dimethyl- oder Diäthylsulfat, Alkyl- oder Arylsulfonsäureester, wie der p-Toluolsulfonsäuremethylester. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines Alkanols, z. B. Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol oder Amylalkohol, organischen Amiden, z. B. Formamid oder Dimethylformamid, Ketonen, z. B. Aceton oder Methyläthylketon, bei niedriger oder höherer Temperatur, wenn nötig, in einem geschlossenen Gefäß. Verfahrensgemäß erhaltene quaternäre Guanidinverbindungen können in üblicher Weise in die freien Basen übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung der Halogenide mit Silberoxyd, durch Reaktion der Sulfate mit Bariumhydroxyd, durch Behandeln der quaternären Salze mit Anionenaustauschern oder durch Elektrodialyse. Aus den so erhaltenen Basen lassen sich durch Umsetzung mit Säuren die quaternären Salze von anorganischen oder organischen Säuren gewinnen. Diese können aber auch direkt aus den quaternären Ammoniumhalogeniden durch Umsetzung mit den Silbersalzen, wie frisch bereitetem Silberchlorid, der gewünschten organischen oder anorganischen Säuren hergestellt werden. Die quaternären Jodide lassen sich auch in die entsprechenden Chloride durch Behandeln mit methanolischer Salzsäure am Rückfluß überführen.

Da die erhaltenen Verbindungen noch über weitere basische Gruppen verfügen, können noch Säureadditionssalze gebildet werden. Zur Salzbildung können z. B. folgende Säuren verwendet werden: Anorganische Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure oder Thiocyanensäure, Schwefel- oder Phosphorsäuren, oder organische Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxal-

säure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Hydroxymaleinsäure, Dihydroxymaleinsäure, Benzoesäure, Phenyllessigsäure, 4-Aminobenzoessäure, 4-Hydroxy-benzoessäure, Anthranilsäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Amino-salicylsäure, 2-Phenoxy-benzoessäure, 2-Acetoxy-benzoessäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure, oder Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin. Dabei können Mono- oder Polysalze vorliegen.

Die neuen Guanidinderivate, vornehmlich ihre Salze, zeigen blutdrucksenkende Wirksamkeit und können als blutdrucksenkende Mittel, besonders bei neurogener oder renaler Hypertension, verwendet werden. Sie sind, insbesondere die quaternären Alkylenimino-alkylguanidiniumsalze, in denen die Alkyleniminogruppe 6—8 Kohlenstoffatome, ganz besonders 7 Kohlenstoffatome, aufweist und die kleinen weiteren Substituenten oder nur eine Methylgruppe als Substituenten enthalten und deren Guanidingruppen unsubstituiert sind, durch eine langandauernde Wirksamkeit ausgezeichnet. Eine ganz ausgezeichnete Wirksamkeit zeigen diejenigen quaternären Alkylenimino-alkylguanidine, in denen der Alkylrest 2—3 Kohlenstoffatome enthält. Aus dieser Gruppe ragen in erster Linie noch die quaternären Verbindungen des 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidins hervor.

Die neuen Verbindungen sollen als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden.

Verfahren zur Herstellung der als Ausgangsstoffe verwendeten Alkylenimino-alkylguanidine sind im Schweizer Patent Nr. 345893 und Nr. 342957 beschrieben.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Das Ausgangsmaterial kann erhalten werden, indem man eine Mischung von 4 g 2-Heptamethylenimino-äthylamin, 5,6 g S-Methyl-isothioharnstoffhydrojodid und 5 cm³ Wasser am Rückflußkühler bis zur Beendigung der Methylmercaptan-Entwicklung im Sieden hält und hierauf das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck einengt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens löst man den öligen Rückstand, bestehend aus 2-Heptamethylenimino-äthylguanidin-hydrojodid, in 20 cm³ Aceton, fügt noch 20 cm³ Methyljodid zu und läßt am Dampfbad eine kurze Zeit rückflußkochen, worauf sich ein Öl abscheidet. Man engt das Reaktionsgemisch im Vakuum ein, kühlt den öligen Rückstand und digeriert ihn mit Äthanol, worauf das Öl verfestigt. Das erhaltene 2-Heptamethylenimino-äthylguanidin-methojodid-hydrojodid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 167 bis 170°.

Beispiel 2

Das Ausgangsmaterial kann erhalten werden, indem man eine Mischung von 5 g 2-Hexamethylenimino-äthylamin, 4,9 g S-Methyl-isothioharnstoff-sulfat und 10 cm³ Wasser 7 Stunden rückflußkochen läßt, wobei sich Methylmercaptan entwickelt. Das Reaktionsgemisch engt man hierauf im Vakuum zur Trockne ein, nimmt das verbliebene 2-Hexamethylenimino-äthylguanidin-sulfat in Wasser auf und läßt die Lösung durch eine Säule mit einem starken Anionenaustauscherharz, wie z. B. beschrieben in US-Patent Nr. 2591573, speziell «Amberlite» CG 400 (OH-) (Markenprodukt) laufen und engt das nun die freie Base enthaltende Eluat unter vermindertem Druck ein.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens löst man den Rückstand, bestehend aus 2-Hexamethylenimino-äthylguanidin, in Aceton, fügt Methyljodid zu und arbeitet, wie in Beispiel 1 angegeben, weiter. Man erhält das 2-Hexamethylenimino-äthylguanidin-methojodid.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen quaternären Guanidinen, dadurch gekennzeichnet, daß man auf Alkylenimino-alkylguanidine, deren Alkyleniminorest 4—10 Kohlenstoffatome als Ringglieder und deren Alkylrest 1—7 Kohlenstoffatome enthält, oder deren Salze, reaktionsfähige Ester niederer Alkohole einwirken läßt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man Alkylenimino-alkylguanidine, deren Alkyleniminorest 6—8 Kohlenstoffatome als Ringglieder und deren Alkylrest 1—7 Kohlenstoffatome enthält, oder Salze davon als Ausgangsstoffe verwendet.

2. Verfahren nach Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Alkylenimino-alkylguanidine, deren Alkyleniminorest 6—8 Kohlenstoffatome als Ringglieder und deren Alkylrest 2—3 Kohlenstoffatome enthält, oder Salze davon als Ausgangsstoffe verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Heptamethylenimino-alkylguanidine, deren Alkylrest 1—7 Kohlenstoffatome enthält, oder Salze davon als Ausgangsstoffe verwendet.

4. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß man das 2-(Heptamethylen-imino)-äthylguanidin oder Salze davon als Ausgangsstoff verwendet.

5. Verfahren nach Patentanspruch und den Unteransprüchen 1—4, dadurch gekennzeichnet, daß man Alkylenimino-alkylguanidine, worin der Alkyleniminorest 6—8 Kohlenstoffatome als Ringglieder und der Alkylrest 1—7 Kohlenstoffatome enthält, oder Salze davon mit einem Alkylhalogenid mit 1—7 Kohlenstoffatomen umsetzt.

CIBA Aktiengesellschaft